

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



Partial translation of the Japanese Laid Open Patent publication No. 6-16531

Laid-open No.: 6-16531

Laid-open date: January 25, 1994

Application No.: 4-200354

Filing date: July 2, 1992

RECEIVED

AUG 27 2001

TECH CENTER 1600/2900

Applicant: Nonogawa shoji limited responsibility company

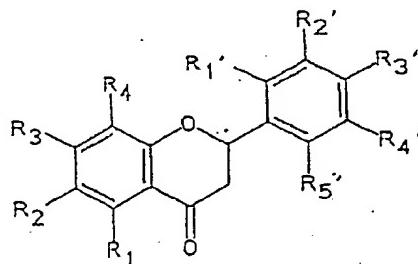
Inventor: OKA Munekiyo et al

Title of the invention: Cosmetic composition

A. Claims

Claim 1

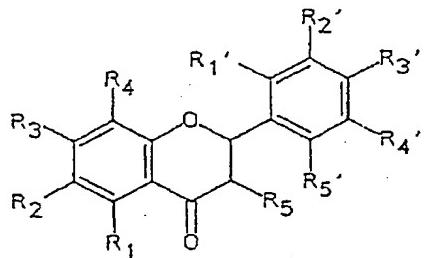
A cosmetic composition comprising at least one of flavanone as an effective ingredient, wherein the flavanone is represented by the formulae (1), and the cosmetic composition has both stable whitening effect and anti-inflammation effect:



(in the formulae (1), each of R1, R2, R3, R4, R1', R2, R3', R4' and R5' represents a hydrogen atom or a hydroxyl group, a methoxy group, or a liner, branched or cyclic alkyl group (carbon number being 1 to 10)).

Claim 2.

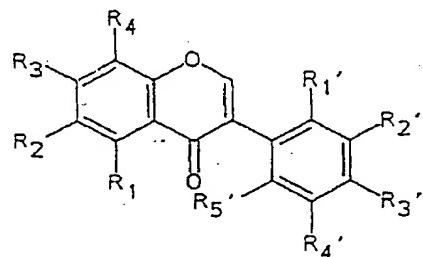
A cosmetic composition comprising at least one of flavanonol as an effective ingredient, wherein the flavanonol is represented by the formulae (2), and the cosmetic composition has both stable whitening effect and anti-inflammation effect:



(in the formulae (2), each of R₁, R₂, R₃, R₄, R₁', R₂', R₃', R₄' and R₅' represents a hydrogen atom or a hydroxyl group, a methoxy group, or a liner, branched or cyclic alkyl group (carbon number being 4 to 10) and R₅ represents a hydroxyl group or a methoxy group).

Claim 3

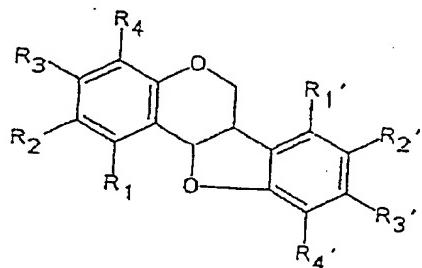
A cosmetic composition comprising at least one of isoflavone as an effective ingredient, wherein the isoflavone is represented by the formulae (3), and the cosmetic composition has both stable whitening effect and anti-inflammation effect:



(in the formulae (3), each of R₁, R₂, R₃, R₄, R_{1'}, R_{2'}, R_{3'}, R_{4'} and R_{5'} represents a hydrogen atom or a hydroxyl group, a methoxy group, or a liner, branched or cyclic alkyl group (carbon number being 4 to 10)).

Claim 4

A cosmetic composition comprising at least one of pterocarpane, that is an isoflavanone derivative, as an effective ingredient, wherein the pterocarpane is represented by the formulae (4), and the cosmetic composition has both stable whitening effect and anti-inflammation effect:



(in the formulae (4), each of R₁, R₂, R₃, R₄, R_{1'}, R_{2'}, R_{3'}, R_{4'} and R_{5'} represents a hydrogen atom or a hydroxyl group, a methoxy group, or a liner, branched or cyclic alkyl group (carbon number being 4 to 10)).

B. Page 4, left column 【0012】 to page 6, 【0017】

【0012】

Compared with a general structure of flavone and flavonol including apigenin, luteolin, quercetin, and rutin, the structural features of flavanone, flavanonol, isoflavane, and isoflavanone of the present invention are in 2- and 3-position. That is, flavanone and flavanonol have a flavonoid skeleton in

which 2- and 3-position of the skeleton are reduced, and that isoflavone and isoflavanone have a phenyl group at 3-position of the chromone ring. Although the mechanism of high safety and whitening effect in these compounds is not yet known, there is a possibility that a carboxyl group at 4-position and a substituent at 2- or 3- position may be influenced together stereochemically in a very complicated manner. This may be a feature that these compounds can attain the effect of the present invention.

[0013]

Flavanone, flavanonol, isoflavone, and pterocarpane that is an isoflavanone derivative may be synthesized or purified from the extract of naturally occurring materials. In case where flavanone, flavanonol, isoflavone, and pterocarpane are extracted from the naturally occurring materials, mixtures thereof can be used. Further, two or more compounds can be obtained.

[0014]

Examples of flavanone, flavanonol, isoflavone, and pterocarpane that is an isoflavanone derivative are found in natural products as shown Tables 1 to 3 below.

[0015]

[Table 1]

Table 1 flavanone

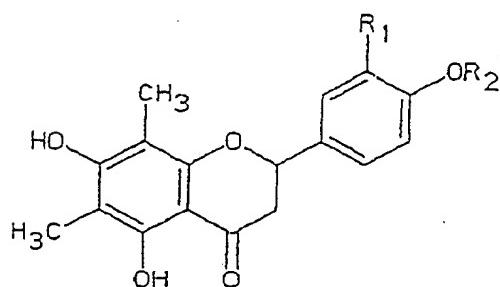
flavanone	molecuar formula	melting point(°C)	OH(OMe) binding position	found in
pinocembrin	C ₁₅ H ₁₂ O ₄	194	5,7	Pinus
liquiritigenin	"	207	7,4'	licorice
butin	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	226	7,3',4'	Buthea
naringenin	"	248	5,7,4'	peel of peach tree
eriodictyol	C ₁₅ H ₁₂ O ₆	267	5,7,3',4'	Lespedeza bicolor
alpinetin	C ₁₆ H ₁₄ O ₄	223	7,(5)	Alpinia chinensis
pinostrobin	"	112	5,(7)	Pinus
sakuranetin	C ₁₆ H ₁₄ O ₅	150	5,4',(7)	Sakura
isosakuranetin	"	195	5,7,(4')	Poncirus
citronetin	"	204	5,7,(2)	Citrus limonum
farrerol	C ₁₇ H ₁₆ O ₅	212		Rhododendron
cyrtominetin	C ₁₇ H ₁₆ O ₆	235	See formulae 5	Cyrtomium
matteucinol	C ₁₈ H ₁₈ O ₅	176		Matteuccia
bavachin	C ₂₀ H ₂₀ O ₄	192		seed of "orandahiyuu"
isobavachin	"	188	See formulae 6	"
bavachinin	C ₂₁ H ₂₂ O ₄	155		"
sophoranon	C ₃₀ H ₃₆ O ₄	188		sophorae subprostrate radix

each of above comounds is colorless-crystal

【compound 5】

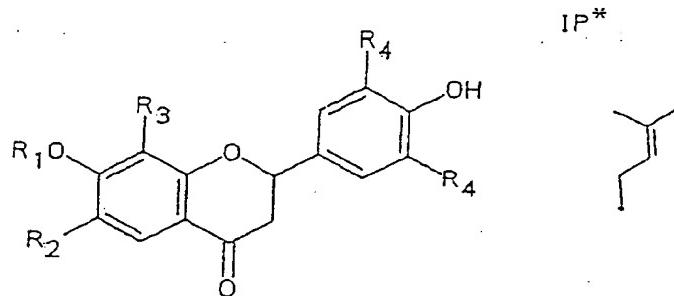
formulae 5

(I)	R ₁	R ₂
farrerol	H	H
cyrtominetin	OH	H
matteucinol	H	CH ₃



[compound 6]
formulae 6

(I)	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
bavachin	H	IP*	H	H
isobavachin	H	H	IP	H
bavachinin	CH ₃	IP	H	H
sophoranon	H	H	IP	IP



[0016]

Table 2 flavanonol

flavanonol	molecular formula	melting point(°C)	OH(OMe) binding position	found in
pinobanksin	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	173	5,7	Pinus
futin	C ₁₅ H ₁₂ O ₆	218	7,3',4'	Ruth
aromadendrin	"	239	5,7,4'	Larix
taxifolin	C ₁₅ H ₁₂ O ₇	239	5,7,3',4'	Pseudotsuga
amperoptytin	C ₁₅ H ₁₂ O ₈	246	5,7,3',4',5'	Ampelopsis
alpinon	C ₁₆ H ₁₄ O ₅	187	5,(7)	Alpina

pinobanksin, futin and amperoptytin are yellow crystals, others are colorless crystals

[0017] Table 3 isoflavone

isoflavone	molecular formula	melting point(°C)	OH(OMe) binding position	found in
genistein	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	293	5,7,4'	Genista
pseudobaptigenin	C ₁₆ H ₁₀ O ₅	298	7,(3'4':OCH ₂ O-)	Genista
formononetin	C ₁₆ H ₁₂ O ₄	265	7,(4')	Pueraria
isoformononetin	C ₁₆ H ₁₂ O ₄	265	4',(7)	Pueraria
tectorigenin	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	227	5,7,4',(6)	Iris
afromosin	C ₁₇ H ₁₄ O ₅	229	7,(6,4')	Afromosia
irigenin	C ₁₈ H ₁₆ O ₈	185	7,5,3',(6,4',5')	Irisflorentia

colorless crystals or pale yellow crystals

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-16531

(43)公開日 平成6年(1994)1月25日

(51)Int.Cl.⁵
A 61 K 7/48
7/00

識別記号 庁内整理番号
9051-4C
X 9164-4C
D 9164-4C
W 9164-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数4(全12頁)

(21)出願番号 特願平4-200354

(22)出願日 平成4年(1992)7月2日

(71)出願人 000249908

有限会社野々川商事

愛知県名古屋市中区丸の内3丁目5番24号

(72)発明者 岡 宗清

愛知県名古屋市西区鳥見町2丁目130番地

日本メナード化粧品株式会社中央研究所
内

(72)発明者 川口 重孝

愛知県名古屋市西区鳥見町2丁目130番地

日本メナード化粧品株式会社中央研究所
内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 化粧料

(57)【要約】

【目的】 安定性の高い美白作用および抗炎症作用を併せ持つ化粧料を提供する。

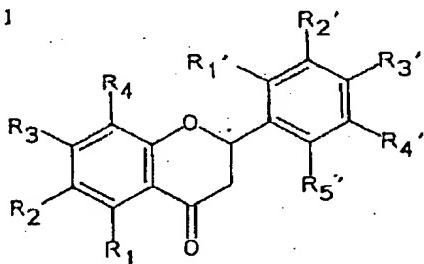
【構成】 本発明は、フラバノン、フラバノノール、イソフラボンおよびイソフラバノン誘導体であるプロトカラパン系化合物を有効成分として含有する美白作用および抗炎症作用を併せ持つことを特徴とする化粧料である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式1で表されるフラバノンを有効成分として、少なくとも一種以上を配合することを特徴とする安定性の高い美白作用および抗炎症作用を併せ持つ化粧料。

【化1】

式1

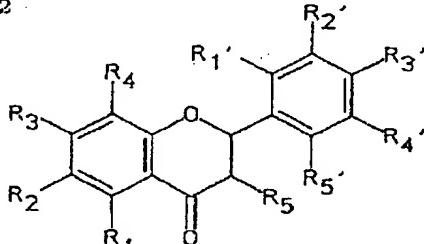


(式1中で、R1、R2、R3、R4およびR1'、R2'、R3'、R4'、R5'は、水素原子または水酸基、メトキシ基、もしくは直鎖状、分岐状、環状のアルキル基（ただし炭素数は1から10個とする）を表す。）

【請求項2】 式2で表されるフラバノノールを有効成分として、少なくとも一種以上を配合することを特徴とする安定性の高い美白作用および抗炎症作用を併せ持つ化粧料。

【化2】

式2

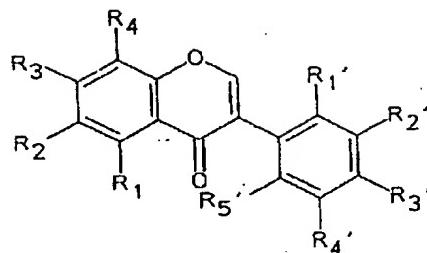


(式2中で、R1、R2、R3、R4およびR1'、R2'、R3'、R4'、R5'は、水素原子または水酸基、メトキシ基、もしくは直鎖状、分岐状、環状のアルキル基（ただし炭素数は4から10個とする）とし、またR5は水酸基またはメトキシ基を表す。）

【請求項3】 式3で表されるイソフラボンを有効成分として、少なくとも一種以上を配合することを特徴とする安定性の高い美白作用および抗炎症作用を併せ持つ化粧料。

【化3】

式3

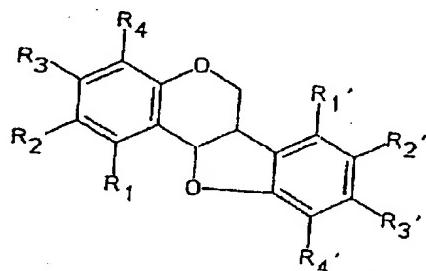


(式3中で、R1、R2、R3、R4およびR1'、R2'、R3'、R4'、R5'は、水素原子または水酸基、メトキシ基、もしくは直鎖状、分岐状、環状のアルキル基（ただし炭素数は4から10個とする）を表す。）

【請求項4】 式4で表されるイソフラバノン誘導体であるプロカルパンを有効成分として、少なくとも一種以上を配合することを特徴とする安定性の高い美白作用および抗炎症作用を併せ持つ化粧料。

【化4】

式4



(式4中で、R1、R2、R3、R4およびR1'、R2'、R3'、R4'は、水素原子または水酸基、メトキシ基、もしくは直鎖状、分岐状、環状のアルキル基（ただし炭素数は4から10個とする）を表す。）

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規な安定性の高い美白作用および抗炎症作用を併せ持つ化粧料に関する。さらに詳しくは、フラバノン、フラバノノール、イソフラボンおよびイソフラバノン誘導体であるプロカルパン系化合物を有効成分として含有する美白作用および抗炎症作用を併せて、大なる化粧料に関する。

【0002】

【従来の技術】皮膚のしみ、そばかすなどの発生機構については不明な点もあるが、一般には、ホルモンの異常や日光からの紫外線の刺激が原因となってメラニン色素が形成され、これが皮膚内に異常沈着するものと考えられている。メラニンは、皮膚内においてチロシンを基質として酵素チロジナーゼにより、L-ドーパ、ドーパキノンを経て生成後、周囲のケラチノサイトに分泌されることによって、生成される。したがって、従来、しみや

そばかすの治療には、皮膚内に存在するチロジナーゼ活性を阻害してメラニン生成を抑制する物質、例えば、ビタミンCを大量に投与する方法、グルタチオンを軟膏、クリーム、ローションなどの形態にして局所に塗布する方法など美白外用剤として、その組成中にこれらのメラニン生成抑制物質を配合することが行われている。また、欧米ではハイドロキノン製剤が医薬品として用いられている。

【0003】また、皮膚の角質層より水分が減少すると肌荒れなどの原因となる。角質層に適当な水分含量を与えるため、保湿剤として、グリセリン、1、3-ブチレングリコール、プロピレングリコール、ヒアルロン酸等が用いられ、肌荒れ等の防止が行われている。

【0004】一方、紫外線のうち中波長紫外外部の波長280～320nm付近の光（以下UV-Bと略記す）は皮膚に紅斑もたらし、甚だしくは火傷と同様な水泡を生じさせる。また、長波長紫外外部の波長320～400nmの光（以下UV-Aと略記す）には、皮膚の黒化をもたらし、長期にわたって作用した場合には皮膚の老化をもたらすことが認められている。この様に有害な紫外線に対してさまざまな紫外線吸収剤、例えば、p-アミノ安息香酸エステル、ウロカニン酸等が挙げられるが、これらはUV-B領域に極大吸収をもち皮膚の紅斑等の炎症を防ぐことを目的にしている。皮膚の黒化、老化をもたらすUV-A領域に極大吸収を持つ紫外線吸収剤としては、サリチル酸フェニル誘導体、ベンゾトリアゾール誘導体等を化粧料に用いることが提案されているが、それらはいずれも光毒性、光アレルギー等があり安全性に問題がある。

【0005】フラボノイド化合物は、自然界に多く存在し、特に植物中の葉、花、果実、根に多く発現する。その生理作用として酸化防止、毛細血管の強化、出血予防、体内酸化還元過程の参与等が挙げられる。また黄色色素としても古くから知られ食品、医薬品等に利用されている。フラボノイド誘導体のうちフラボン誘導体であるクエルセチン、クエルシトリン、ルチンについては、特に利用が検討されている。ルチン等についてはビタミンPとしてビタミンCの生理活性、例えば生体結合組織の主成分であるコラーゲンの合成に必要なプロリンやリジンのヒドロキシル化反応に関与し、生体の健康維持、増進に重要な役割を果たしている。

【0006】しかし、クエルセチンやルチン等のフラボン誘導体、フラボノール誘導体は黄色の色調が強く、化粧品原料として利用する上で問題となる点の一つである。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】ビタミンC類は、熱、光に対し経時的安定性が悪く、特に、水分を含む系で変色、変臭の原因となる。一方、ハイドロキノン系は皮膚刺激、アレルギー性等の安全性に問題があるため、使用

が制限されている。また、空気酸化されやすいため安定性の面においても問題がある。グルタチオン、システィン等のチオール系化合物は異臭が強い上、酸化されやすく効果も緩慢である。また、2-メルカプトエチルアミン塩、N-(2-メルカプトエチル)ジメチルアミン塩等は、黒色モルモットの皮膚を脱色することが知られているが、脱色後に白斑が生じやすいので、一般には使用されていない。

【0008】一方、有害な紫外線より皮膚を保護する目的で紫外線吸収を有する成分は前記のごとくさまざまなものがあるが、UV-BおよびUV-Aの広い吸収領域にわたって一様な吸収性能を有するものはなく、UV-A領域に極大吸収を持つ紫外線吸収剤であるサリチル酸フェニル誘導体、ベンゾトリアゾール誘導体はいずれも光毒性、光アレルギー性などの安全面および安定性に問題があり、実際に化粧料への適用は困難である。そこで現在、紫外線等による皮膚の炎症を防ぐことも併せて、UV-BだけでなくUV-Aをも遮断して、皮膚の紅斑および黒化を防ぐ安定性の高い化粧料が求められている。

【0009】以上のようにメラニン生成抑制物質を有効成分とする美白化粧料や、これを製剤化して皮膚に塗布するようにした皮膚外用剤や紫外線吸収剤は知られているが、さらに、メラニン生成抑制効果の優れ、有害な紫外線より皮膚を守り、抗炎症作用を持った、安全性の高い化粧料が求められている。

【0010】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、かかる状況を鑑み、さきに有効成分としてフラバノノールに属するジヒドロミリセチンを含有する化粧料について特許出願（特開昭63-208506）を行い、該化合物が紫外線防御作用が大きいと共に、酸化安定性をはじめpH、光、熱等に対する安定性に優れ、保存性も良好であり、化粧品原料として優れていることを明らかにした。しかし、さらに鋭意研究を重ねた結果、フラバノン、フラバノノール、イソフラボンおよびイソフラバノン誘導体であるプロトカルパン系化合物を有効成分として含有する化粧料が、紫外線の幅広い波長領域にわたって良好な吸収性能を示し、それによる日焼け防止作用だけでなく、さらに、安定性が高く良好な美白作用および皮膚の炎症を防ぐことも併せて有することを見いだした。またフラボン、フラボノールと比較して、フラバノン、フラバノノール、イソフラボンおよびイソフラバノンは抗炎症作用が高く、フラボノイド化合物群の中でも無色もしくは薄色化合物であり、化粧品の原料として利用範囲が広く、本発明を完成するに至った。

【0011】すなわち、本発明は、別記の式1から4で表されるフラバノン、フラバノノール、イソフラボンおよびイソフラバノン誘導体であるプロトカルパン系化合物を有効成分として含有することを特徴とする安定性の

高い美白作用および抗炎症作用を併せ持つ化粧料を提供するものである。

【0012】本発明におけるフラバノン、フラバノノール、イソフラボンおよびイソフラバノン系化合物の構造的特徴は、アピゲニン、ルテオリン、クエルセチン、ルチンをはじめとする一般的なフラボン、フラボノールと比較して、フラバノン、フラバノノールはフラボノイド骨格の2、3位が還元されており、イソフラボン、イソフラバノン系化合物はクロモン環の3位にフェニル基が置換しており、共に2、3位に特徴を有している。上記の化合物が安全性が高く、美白作用等を有していることに対して如何なる機構によるものかは未確認の段階ではあるが、おそらく4位のカルボキシ基と2、3位とが立体的に極めて複雑に影響し合っていると考えられ、このことが該化合物群が本発明の効果を発揮するための特徴

表1 フラバノン化合物

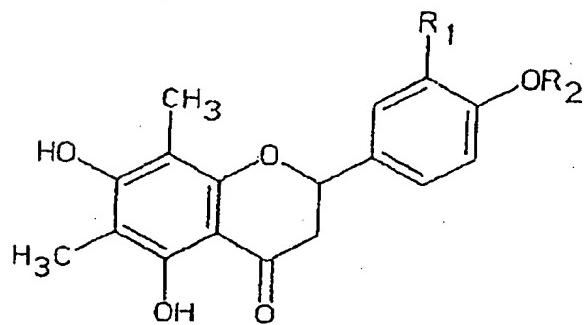
フラバノン	分子式	融点(°C)	OH(OMe)結合部位	所在例
ピノセンブリン	C ₁₅ H ₁₂ O ₄	194	5,7	ピヌス センブラン
リクリチゲニン	"	207	7,4'	甘草、その他
ブチン	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	226	7,3',4'	ブテア属
ナリングニン	"	248	5,7,4'	モモ樹皮
エリオジシチオール	C ₁₅ H ₁₂ O ₆	267	5,7,3',4'	ハギ、マルバハギ
アルピネチン	C ₁₆ H ₁₄ O ₄	223	7,(5)	アオノクマタケラン
ピノストロビン	"	112	5,(7)	ピヌス属
サクラネチン	C ₁₆ H ₁₄ O ₅	150	5,4',(7)	サクラ属
イソサクラネチン	"	195	5,7,(4')	カラタチ花
シトロネチン	"	204	5,7,(2)	レモン等
フアレオール	C ₁₇ H ₁₆ O ₅	212		ロドデンドロン属
シルトミネチン	C ₁₇ H ₁₆ O ₆	235	構造式別記 5	オニヤブソテツ葉
マットシノール	C ₁₈ H ₁₈ O ₅	176		イヌガンソク葉
ババチン	C ₂₈ H ₂₈ O ₄	192		オランダビュ種子
イソババチン	"	188		"
ババチニン	C ₂₁ H ₂₂ O ₄	155	構造式別記 6	"
ソフォラノン	C ₃₀ H ₃₆ O ₄	188		山豆根

いずれも無色結晶

式5

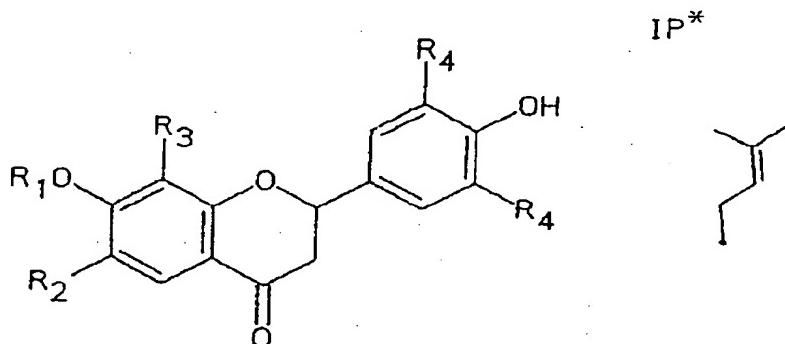
【化6】

(I)	R ₁	R ₂
ファレオール	H	H
シルトミネチン	·OH	H
マットシノール	H	CH ₃



式6

(I)	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
ババチン	H	IP*	H	H
イソババチン	H	H	IP	H
ババチニン	CH ₃	IP	H	H
ソフォラノン	H	H	IP	IP



【0016】

【表2】

表2 フラバノノール化合物

フラバノノール	分子式	融点(°C)	OH(OMe)結合部位	所在例
ピノバンクシン	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	173	5,7	ピヌス属
フチン	C ₁₅ H ₁₂ O ₆	218	7,3',4'	ルス材
アロマデン ドリン	"	239	5,7,4'	カラマツ材
タキシフォリン	C ₁₅ H ₁₂ O ₇	239	5,7,3',4'	コノデガシワ材
アンペロプロシン	C ₁₅ H ₁₂ O ₈	246	5,7,3',4',5'	白茶
アルピノン	C ₁₆ H ₁₄ O ₅	187	5,(7)	ハナミョウガ種子

ピノバンクシン、フチン、アンペロプロシンは黄色結晶、それ以外は無色結晶

【0017】

表3 イソフラボン化合物

【表3】

イソフラボン	分子式	融点(°C)	OH(OMe)結合部位	所在例
ゲニステイン	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	293	5,7,4'	ヒトツバエニシダ
ペストド パプチゲニン	C ₁₆ H ₁₀ O ₅	298	7,(3'4':-OC(=O)O-)	ゲニスタ属
フォルモネチン	C ₁₆ H ₁₂ O ₄	265	7,(4')	オノニス根
イソフォルモ ネチン	C ₁₆ H ₁₂ O ₄	265	4',(7)	オノニス根
テクトリゲニン	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	227	5,7,4',(6)	イチハツ根茎
アフロモシン	C ₁₇ H ₁₄ O ₅	229	7,(6,4')	アフロモジア属
イリゲニン	C ₁₈ H ₁₆ O ₈	185	7,5,3',(6,4',5')	アオノクマタケラン

無色結晶もしくは淡黄色結晶

【0018】本発明の安定性の高い美白作用および抗炎症作用を併せ持つ化粧料は、本発明のフラバノン、フラバノノール、イソフラボンおよびイソフラボン誘導体であるブテロカルパン系化合物の任意の1種または2種以上を有効成分として含有したものである。該化合物の含有量としては、0.01から10重量%の範囲が適當であるが、好ましくは0.1から5重量%の範囲が良い。0.01重量%未満では十分な効果が望めず、10重量%を越えて配合しても効果の増強がなく不経済である。

【0019】かかる範囲内で人体に対しまったく無害であると共に、紫外線の幅広い波長領域にわたって良好な吸収性能があり、併せて、充分に満足し得る美白および皮膚の炎症を防ぐ効果が得られる。

【0020】例えば化粧水においては、精製水にグリセリン、プロピレン glycol 等の保湿剤、皮膚栄養剤等を溶解し、香料等をアルコールに溶解し、両者を混合し

て室温下にて溶解する。この一般的な化粧水の製造に於いて、アルコール部に本発明のフラバノン、フラバノノール、イソフラボンおよびイソフラボン系化合物を1種もしくは2種以上を0.01から10重量%程度加えて化粧水とする。

【0021】またクリームにおいては、精製水に親水性成分であるグリセリン、プロピレン glycol、ソルビット等の保湿剤、ケン化乳化の場合には、アルカリを添加して約70°Cに加熱して水相部とする。一方、油相部としてミツロウ、パラフィン、セレシン、硬化油等の固形油分、ワセリン、ラノリン、グリセリド等の半固形油分、スクワラン、流動パラフィン、各種エステル油等の液状油分に防腐剤、界面活性剤等の油性成分を添加し、加熱溶解する。上記の油相部を緩やかに攪拌しつつ、加温した水相部を徐々に添加して、乳化する。この一般的なクリームの製造に於いて、水相部に本発明のフラバノン、フラバノノール、イソフラボンおよびイソフラボン

ン系化合物を1種もしくは2種以上を0.1から5重量%程度加えてクリームとする。

【0022】また乳液においては、上記のクリームの製造と同様に、精製水にグリセリン等の保湿剤等を加えて、ケン化乳化の場合にはアルカリを添加し、加熱混合し、水相部とする。油相部としてミツロウ、パラフィン、セレシン、硬化油等の固形油成分、ワセリン、ラノリン、グリセリド等の半固形油分、スクワラン、流動パラフィン、各種エステル油等の液状油分に防腐剤、界面活性剤等の油性成分を添加して、加熱溶解し、油相部とし、水相部を油相部に徐々に添加して、乳化する。また、これに粘度調製のために、カルボキシメチルセルロース、カルボキシビニルポリマー等の増粘剤を加えて均一に乳化する。この一般的な乳液の製造に於いて、水相部に本発明のフラバノン、フラバノノール、イソフラボンおよびイソフラバノン系化合物を1種もしくは2種以上を0.1から5重量%程度加えて乳液とする。

【0023】また、添加の方法については、予め加えておいても、製造途中で添加しても良く、作業性を考えて、適宜選択すれば良い。

【0024】

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明は何らこれらに限定されるものではない。なお、実施例に示す部とは重量部を、%とは重量%を示す。

【0025】実施例-1：7、3'、4'－トリヒドロキシフラバノンの合成

粉末化した塩化亜鉛6.5gを11のコルベンに入れ、冰酢酸160mlを加え加熱して溶解後、さらに110gのレゾルシン（レゾルシノール）を加え沸騰させた。沸騰したら加熱を止め約20分間放置し、この反応液を6N塩酸500mlで希釈し氷水中にて冷却した。析出した結晶を集め、再度3N塩酸200mlで良く洗い、風乾した。

【0026】得られた結晶（レズアセトフェノン）10.0gと3,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド100gを11の三角コルベンにとり、アセトン500ml加えて溶解し、50%NaOH溶液70mlをゆっくり加え密栓して一昼夜放置した。反応液を塩酸酸性にすると結晶が析出した。この結晶をろ取し、水洗した後メタノールにて再結晶を行い、2,4,3',4'-テトラヒドロキシカルコンと7,3',4'-トリヒドロキシフラバノンの混合物（80g）を得るので、これをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル）にて分取し、7,3',4'-トリヒドロキシフラバノン（30g）を得ることができた。

【0027】実施例-2：アルピノン（5-ヒドロキシ

- (1) 7,3',4'-トリヒドロキシフラバノン 1.0 部
- (2) グリセリン 2.0
- (3) エチルアルコール 7.0

－7-メトキシフラバノノール）の単離

市販の縮砂をよく碎き、朝比奈式循環抽出器を用いてジエチルエーテルにてくり返し浸出した。浸液を蒸発乾固し、残留物に約10倍量のジエチルエーテルを加えて暗緑色の樹脂様物質を溶解した後、微黄緑色の結晶性粉末を得た。（収率：0.4%）これを30倍量の熱トルエンに溶かして活性炭で脱色し、そのろ液を放冷すると、35℃以上でアルピノン（5-ヒドロキシ-7-メトキシフラバノノール）を得る。（収率：0.2%）

【0028】実施例-3：5,7,4'-トリヒドロキシイソフラボンの合成

2,4,6-トリヒドロキシフェニル-4'-ヒドロキシベンジルケトン1g、塩化ベンジル2g、無水炭酸カリウム2gをアセトン10mlに溶解した。この溶液を水浴上で8時間反応させた。反応後、水中に反応物を注いだ。一晩放置後、生じた結晶をろ取し、メタノールにて再結晶させ、水酸基をベンジル化したベンジルエーテル0.8gを得た。このベンジルエーテル1.1gを100mlのギ酸エチルに溶解した。この溶液をナトリウム5gにゆっくりと滴下した。これを一晩放置後、ペースト状の塊を得たので、ギ酸エチルを留去し、エーテル抽出した。抽出液を冷却しながら、水酸化ナトリウム水溶液にて洗い、ついで水洗した。エーテル層を硫酸マグネシウムで乾燥後、エーテルを留去し、留去物をメタノールにて結晶化させた。粗結晶をエタノールにて再結晶し、ベンジル化したイソフラボン0.7gを得たので、濃塩酸中で煮沸して脱ベンジル化して5,7,4'-トリヒドロキシイソフラボンを0.6g得た。

【0029】実施例-4：マーキアイン（7,4'-ジヒドロキシプロテロカルパン）の単離

エンジュの根500gを10倍量のメタノールにて2時間還流抽出し濃縮する（乾燥エキスとして収率約20%）。さらにこの濃縮エキスをベンゼン：アセトンの混合溶媒にてカラムクロマトグラフィー（シリカゲル）を行い、溶媒比ベンゼン：アセトン3:1の溶出画分を濃縮した。これをメタノールにて再結晶することにより、マーキアインを得た（収率：1.0%）。

【0030】実施例-5：マルバハギの抽出

乾燥したマルバハギの葉100gを粉碎し、50%（V/V）エタノール水溶液1lで5時間加熱抽出して、さらに濃縮することにより抽出物15gを得た。

【0031】実施例-6

乾燥したオノニスの根1kgを粉碎し、エタノール1lを加え、常温で1カ月放置する。さらに濃縮することにより抽出物23g（99%以上の固形物を含む）を得た。

【0032】実施例-7 化粧水

(4) パラオキシ安息香酸メチル	0. 0 5
(5) ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノオレート	0. 5
(6) クエン酸	0. 0 1
(7) クエン酸ナトリウム	0. 1
(8) 香料	0. 1
(9) 精製水にて全量を100とする	

成分(1)～(4)、(8)を混合して溶解する。別に

りろ過し、製品とする。

成分(5)～(7)、(9)を混合して溶解する。つい

【0033】実施例-8 クリーム

で両者を混合し、テトロン製布(300メッシュ)によ

(1) マルバハギの50% (V/V) エタノール水溶液	
------------------------------	--

抽出物	2. 0 部
(2) スクワラン	10. 0
(3) オリーブ油	3. 0
(4) ステアリン酸	2. 0
(5) ミツロウ	2. 0
(6) ミリスチン酸オクチルドデシル	3. 5
(7) ポリオキシエチレン(20) セチルエーテル	3. 0
(8) ベヘニルアルコール	1. 5
(9) グリセリンモノステアレート	2. 5
(10) 1、3-ブチレングリコール	8. 5
(11) パラオキシ安息香酸メチル	0. 2
(12) パラオキシ安息香酸エチル	0. 05
(13) 香料	0. 1

(14) 精製水にて全量を100とする	
---------------------	--

成分(2)～(9)を加熱溶解して混合し、70℃に保ち油相とする。成分(1)、(10)～(12)を成分

る。油相に水相を加えて乳化し、成分(13)を加えてかき混ぜながら、30℃まで冷却して製品とする。

(14)に加熱溶解して混合し、75℃に保ち水相とす

【0034】実施例-9 乳液

(1) 5、7、4'-トリヒドロキシイソフラボン	
--------------------------	--

1. 0部	
(2) スクワラン	2. 0
(3) オリーブ油	2. 0
(4) ホホバ油	5. 0
(5) セチルアルコール	1. 5
(6) グリセリンモノステアレート	2. 0
(7) ポリオキシエチレン(20) セチルエーテル	3. 0
(8) ポリオキシエチレン(20) ソルビタンモノオレエート	2. 0
(9) ジプロピレングリコール	1. 0
(10) グリセリン	2. 0
(11) 香料	0. 1
(12) パラオキシ安息香酸メチル	0. 2
(13) 精製水にて全量を100とする	

成分(1)～(8)を加熱溶解して混合し、70℃に保ち油相とする。成分(9)、(10)、(12)を成分

る。油相に水相を加えて乳化分散し、成分(11)を加えてかき混ぜながら、30℃まで冷却し製品とする。

(13)に加熱溶解して混合し、75℃に保ち水相とす

【0035】実施例-10 パック

(1) 5-ヒドロキシ、7-メトキシフラボノール	
--------------------------	--

3. 0 部

(2) ポリビニルアルコール	11.5
(3) 1、3-ブチレンゴリコール	2.5
(4) ポリオキシエチレン(40)	
硬化ヒマシ油	1.0
(5) エチルアルコール	7.0
(6) パラオキシ安息香酸メチル	0.2
(7) 香料	0.05
(8) 精製水にて全量を100とする	

成分(1)から(8)を75℃にて加温溶解し、30℃まで冷却し製品とする。

(以下余白)

【0036】

【発明の効果】本発明のフラバノン、フラバノノール、イソフラボンおよびイソフラバノン系化合物を有効成分として含有する化粧料は、安定性の高い美白作用および抗炎症作用を併せ持ち、かつ安全性においても好ましいものである。以下、実験例を挙げて本発明の効果を説明する。

【0037】【実験例】

有効性試験例1 美白作用

チロジナーゼ活性阻害作用を調べるため、試料の0.05%水溶液について37℃、2週間の保温処理を行い、その前後のチロジナーゼ活性阻害力を測定した。比較例として、従来より化粧料として用いられているアスコルビン酸、ヘチマ水およびヘチマ果実の熱水抽出物を同様に試験した。なお、試料は実施例-1、2および3で得られたフラボノイドを用いた。またヘチマの熱水抽出物(比較例)の調製方法としては、乾燥品10gを熱水抽出(95℃、3時間、300ml)後、ろ液を凍結乾燥したものを試料とした。

【0038】チロジナーゼ活性阻害作用の測定；試験管にL-チロシン溶液(0.3mg/ml)を1ml、マックスペイン氏の緩衝液(pH6.8)を1ml、および前記試料の0.15%水溶液0.9mlを加えて、37

℃の恒温水槽中で10分間インキュベートした。これにチロジナーゼ水溶液(1mg/ml)を0.1ml加えてよく攪拌し、37℃、12分間インキュベート後、分光光度計にセットして475nmにおける吸光度を測定した。一方、ブランクとして前記試料の代わりに蒸留水を用いて同様の吸光度測定を行い、各試料のチロジナーゼ活性阻害率を次式より算出した。なお、式中のAは各試料を添加した場合の吸光度を、Bはブランクの吸光度を意味する。

$$\text{阻害率 (\%)} = (1 - A/B) \times 100$$

【0039】これらの試験結果を表4に示す。表4より明らかのように実施例-1、2および3で得たフラボノイド化合物は、ヘチマ水およびヘチマの熱水抽出物よりも顕著なチロジナーゼ活性阻害力を有しており、更にこの化合物は熱安定性が良く、37℃、2週間放置後では、ビタミンCよりも強力なチロジナーゼ活性阻害力を有していることが認められた。また、これらの安定性試験により、これらのフラボノイド化合物は変臭、変色が見られなかった。さらに実施例-4～6で得られたフラボノイド化合物、もしくは本発明のフラボノイド化合物を含む抽出物も同様に試験したところ、同程度に良好なチロジナーゼ活性阻害力を示すことが判った。

(以下余白)

【0040】

【表4】チロジナーゼ活性阻害作用

試料	濃度 (%)	活性阻害率 (%)	
		加温前	加温後
実施例-1	0.15	80	78
実施例-2	0.15	61	61
実施例-3	0.15	63	61
ビタミンC	0.15	94	25
ヘチマ水	0.15	9	9
ヘチマの 熱水抽出物	0.15	31	31

【0041】有効性試験例2 抗炎症作用

抗炎症作用を調べるため、試料を0.01%、0.1%、1.0%含有する各水溶液について、ヒスタミン遊離を抑制する試験を実施した。比較例として従来より化粧料に用いられているヘチマ水およびキタチアロエの熱水抽出物を同様に試験した。試料は実施例-1、2およ

び3で得られたフラボノイド化合物を用いた。なお、ヘチマ水は実験例1で使用したものと同じである。またキタチアロエの熱水抽出物（比較例）の調整方法としては、乾燥品10gを水300mlで3時間加熱抽出し、凍結乾燥したものを用いた（99%以上の固形物を含む）。

【0042】ヒスタミン遊離抑制試験；平井らの報告
 （生薬学雑誌、37、374、1983.）に従って、雄性Sprague-Dawley系ラット（200から450g）の腹腔内から採取した肥満細胞に対するヒスタミン遊離抑制作用を測定した。すなわち、4pmのコンパウンド48/80によるヒスタミン遊離を抑制する作用を遊離抑制率

(%)として求めた。

【0043】結果を表5に示す。これらの結果から、実施例1、2および3で得たフラボノイド化合物はヘチマ水およびキタチアロエの熱水抽出物と比較して、顕著なヒスタミン遊離抑制作用が認められ、抗炎症作用も優れていることを見出した。また実施例4～6で得られたフラボノイド化合物、もしくは本発明のフラボノイド化合物を含む抽出物についても同様に試験したところ、良好な抗炎症作用を示すことが判った。

（以下余白）

【0044】

【表5】 ヒスタミン遊離抑制作用

試料	濃度 (%)	ヒスタミン 遊離抑制率 (%)
実施例-1	1.0	100
	0.1	99
	0.01	70
実施例-2	1.0	100
	0.1	100
	0.01	71
実施例-3	1.0	100
	0.1	100
	0.01	81
ヘチマ水	1.0	65
	0.1	23
	0.01	13
キタチアロエ	1.0	80
熱水抽出物	0.1	61
	0.01	35

（以下余白）

【0045】有効性試験例3 使用試験

健康な被験者30名を用いて使用試験を実施した。試料は実施例-7および9の化粧料を用い、フラボノイド化合物の重量%だけをを各々変化させ用いた。被験者の前腕内側部の2cm²平方のサイトに、UV-Bランプ（東芝FL-20SE）を用い、3mw/cm²の強度の紫外線を1分間照射した。各サイトに先の各試料を3日間毎日朝夕の2回塗布した後、炎症の抑制効果をアンケート調査し評価を行った。1カ月間使用後の色素沈着の抑制効果についてもアンケート調査を行って評価を行つ

た。なお、紫外線照射したうちの1サイトは何も塗布しないコントロールとした。アンケートの判定基準は下記に基づいてコントロールと比較して評価を行った。

（判定基準）

有効	◎
やや有効	○
ほとんど無効	△
無効	×

（以下余白）

【0046】

【表6-1】 炎症の抑制効果のアンケート結果

本発明品の 試料濃度 (%)	実施例-7				実施例-9			
	◎	○	△	×	◎	○	△	×
0.001	0	8	12	10	0	7	14	9
0.01	5	9	7	9	6	8	6	10
0.1	11	13	5	1	11	13	6	0
1.0	12	13	5	0	13	12	5	0
5.0	13	11	6	0	14	10	6	0
10.0	15	13	2	0	15	10	5	0
20.0	16	7	7	0	15	9	5	1

注) 数値は人数

(以下余白)
【0047】

【表6-2】 色素沈着の抑制効果の結果

本発明品の 試料濃度 (%)	実施例-7				実施例-9			
	◎	○	△	×	◎	○	△	×
0.001	0	5	15	10	0	4	16	10
0.01	5	7	7	11	6	6	8	10
0.1	12	13	4	1	11	15	0	4
1.0	12	14	3	1	13	14	1	2
5.0	15	9	6	0	14	10	5	1
10.0	19	6	5	0	19	8	3	0
20.0	18	7	4	1	19	8	1	2

注) 数値は人数

【0048】表6の結果により本発明で用いる化粧料は著効な日焼け後の炎症および色素沈着の抑制効果を示すことが判る。

【0049】有効性試験例4 安全性試験

本発明のフラボノイド化合物の安全性を明らかにするため、ヒトに対する一次刺激性試験を閉塞パッチテストにより行った。すなわち、フィンチャンバー (EPITEST 社製) を用い、健康人30名に対し、前腕屈側部に48時

間閉塞貼付を行い、パッチテスト用絆創膏除去後、1時間後、24時間後、48時間後の判定の平均値を用いて判定した。試料は実施例-1および2、3で得られたフラボノイド化合物を用い、塗布濃度は10% (W/W) 水溶液とし、対照として蒸留水を使用した。判定結果、本発明のフラボノイド化合物では全く紅斑を認めず、一方、対照の蒸留水では5名にわずかな紅斑を認めた。これらの結果からフラバノン、フラバノノールおよびイン

フラボン系化合物は一次刺激性が極めて低く、皮膚に対して安全性が高いことが確認された。また、実施例-4～6で得られたフラボノイド化合物、もしくはフラボノイ

ド化合物を含む水溶性抽出物も同様に試験し、皮膚に対して同様に安全性が高いことが認められた。

フロントページの続き

(72) 発明者 物部 彰夫

愛知県名古屋市西区鳥見町2丁目130番地
日本メナード化粧品株式会社中央研究所
内

(72) 発明者 福永 巍

愛知県名古屋市西区鳥見町2丁目130番地
日本メナード化粧品株式会社中央研究所
内